

341317



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: M E R C K & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New
Jersey, EE. UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS DE PIRAZINAMIDA".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense No. 573.447 del 17 de Agosto de
1.966.

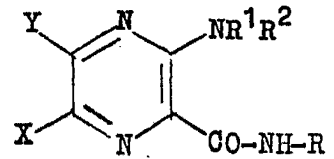
IG.

2



1 Este invento se refiere principalmente a pirazi
namidas que pueden representarse por la siguiente es-
2 structura:

5



I

- y a sus sales farmacéuticamente aceptables, especial-
mente las sales de hidrocioruro, donde
- 10 X representa
- a. hidrógeno
 - b. halógeno, tal como cloro, bromo o yodo
 - c. trifluormetilo
 - d. alquilo inferior; especialmente alquilo inferior-
15 res C₁₋₃, como metilo, etilo, propilo e iso-
propilo;
 - e. cicloalquilo inferior, especialmente aquéllos que
 tienen de 3 a 6 carbonos en el anillo, como
 ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
 - 20 f. fenilo o fenilo sustituido, preferentemente cuan-
do el sustituyente es halógeno, en especial,
cloro o bromo.
 - g. tioalquilo inferior o feniltioalquilo inferior,
 en el cual la porción alquilo es de preferen-
25 cia un alquilo de 1-3 carbonos, como metilo,



- 1 etilo, propilo, isopropilo;
- h. alquilsulfonilo inferior o fenilalquilsulfoni-
lo inferior, en el cual la porción alquilo
es, preferentemente, un alquilo de 1-3 car-
5 bonos, como metilo, etilo, propilo, isopro-
pilo;
- i. alcoxilo inferior, especialmente un alcoxilo in-
ferior C_{1-3} , como metoxi, etoxi, propoxi,
isopropoxi;
- 10 j. R^3R^4N , donde R^3 representa hidrógeno o un alqui-
lo inferior, de preferencia, alquilos infe-
riores C_{1-3} , como metilo, etilo, propilo,
isopropilo, y R^4 representa un alquilo infe-
rior, preferentemente alquilos inferiores
15 C_{1-3} , como metilo, etilo, propilo, isopropi-
lo y fenilalquilo inferior, en el cual la
porción alquilo es, preferentemente, un al-
quilo de 1-3 carbonos, como metilo, etilo,
propilo, isopropilo y cuando R^3 y R^4 son al-
20 quilos inferiores, pueden estar unidos para
formar con el átomo de nitrógeno al cual es-
tán unidos un anillo heterocíclico, como pi-
peridino, pirrolidino, etc.

Y representa

- 25 a. hidrógeno

341317



- 1 b. hidroxilo
- c. mercapto
- d. alcoxilo inferior, especialmente un alcoxilo inferior C_{1-3} , como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,
- 5 e. tialquilo inferior, en el cual la porción alquilo es preferentemente un alquilo de 1-3 carbonos, como metilo, etilo, propilo, isopropilo,
- f. alquilo inferior, preferentemente alquilos inferiores C_{1-3} , como metilo, etilo, propilo, isopropilo o un alquilo inferior sustituido, especialmente trifluormetilo,
- 10 g. cicloalquilo inferior, especialmente aquéllos que tienen de 3 a 6 carbonos en el anillo, como ciclopropilo, ciclopentilo, cicloexilo y similares,
- 15 h. arilo mononuclear, especialmente fenilo,
- i. amino, de preferencia teniendo la estructura $-N \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$ donde R^5 representa
- 20 1. hidrógeno
2. amino o un mono- o di-alquil(inferior)amino, (de preferencia, formando un grupo hidracino, en el cual la porción alquilo, cuando está presente, es un alquilo inferior C_{1-3})
- 25



- 1 3. alcoxilo inferior, de preferencia, tenien
do de 1 a 3 carbonos, como metoxi, eto-
xi, propoxi, isopropoxi,
4. fenilo,
- 5 5. alquilo inferior, tanto de cadena lineal
como ramificada, saturado o no saturado
y conteniendo, preferentemente, de 1 a 6
átomos de carbono, como metilo, etilo,
propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexi-
10 lo o cualquier grupo butilo, pentilo o he-
xilo de cadena ramificada, o cíclica (áni-
llos de 3 a 6 miembros) y tanto sin susti-
tuir como conteniendo uno o más sustitu-
yentes, tales como
- 15 (a) hidroxilo,
(b) trifluoralquilo, especialmente, tri-
fluormetilo,
(c) un sustituyente cicloalquílico pose-
yendo de 3 a 6 carbonos en la estruc-
20 tura cicloalquílica, como ciclopro-
pilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ci-
clohexilo,
(d) un sustituyente arílico, preferentemen-
te fenilo o fenilo sustituido, tal
25 como fenilalquilo inferior, cuya por-



1 R representa

a. $-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^7 \\ \text{R}^8 \end{matrix}$, n es un número entero 2 ó 3; y
donde

5 R^7 y R^8 pueden ser radicales iguales o distintos, represen
tando, respectivamente, hidrógeno o un alquilo
inferior, especialmente metilo o etilo, y cuan
do R^7 y R^8 representan un alquilo inferior, los
grupos alquílicos inferiores pueden estar enla
zados entre sí directamente o a través de un
10 heteroátomo, para formar una estructura cícli
ca con el átomo de nitrógeno al cual están uni
dos, particularmente, un anillo de 5 a 8 miem
bros, de preferencia, formando un morfolino,
1-pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-1-ace
15 pinilo, octahidro-1-azocinilo o 4-alquilo-1-
piperazinilo y similares.

b. $-\text{CH}_2-\text{R}^9$, donde

20 R^9 representa un radical heterocíclico tal como 2-,
3-, o 4-piridilo; 1-alquil(inferior)-2-pirroli
dinilo, en el cual el alquilo inferior es, pre
ferentemente, metilo o etilo y similares, y

c. un 1-alquilo inferior-3-pirrolidinilo, donde el
alquilo inferior es, preferentemente, metilo
o etilo.

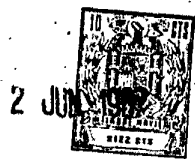
25 R^1 representa hidrógeno o alquilo inferior;



- 1 R^2 representa
- a. hidrógeno,
- 5 b. alquilo inferior, especialmente, aquellos que tienen de 1 a 5 átomos de carbono y alquilos inferiores de cadena lineal o ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y los diferentes isómeros de pentilo y de butilo de cadena ramificada, así como alqui-
- 10 los inferiores sustituidos, particularmente, cuando el grupo sustituyente es un grupo heterocíclico, como furilo y similares, o un alcoxi-
- 15 lo inferior poseyendo de 1 a 3 carbonos, o un dialquilamino inferior, en el que cada grupo alquílico tiene de 1 a 4 carbonos, o en el que los grupos alquilo están unidos, bien directamente, bien a través de un heteroátomo, como O, S o N, para formar el sustituyente heterocíclico pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-
- 20 1-acepinilo, octahidro-1-azocinilo, morfolino, piperacinilo y similares,
- c. cicloalquilo inferior teniendo, preferentemente, 5 ó 6 carbonos en el anillo, como ciclopentilo y ciclohexilo,
- d. aralquilo, particularmente, fenilalquilo inferior poseyendo de 1 a 3 carbonos en la porción
- 25



- 1 alquílica y en el que la porción fenólica puede es-
tar no sustituida o tener uno o más sustituyentes,
seleccionados entre los halógenos (especialmente,
cloro, bromo o flúor), alquilo inferior (especial-
5 mente entre los que poseen de 1 a 3 carbonos), y/o
alcoxilo inferior (preferentemente, poseyendo de 1
a 3 carbonos), siendo los grupos aralquilo mencio-
nados, por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo,
10 2-fenilpropilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metoxi-
fenetilo, 4-metilbencilo, 4-etilfenetilo, 3,4,5-
trimetilbencilo y similares.
- e. un grupo acilo, de preferencia, alcanilo inferior
o fenalcanilo poseyendo de 1 a 4 carbonos en las
porciones alquílicas, como formilo, acetilo, propio-
15 nilo, butirilo, benzoilo y similares.
- y cuando R^1 y R^2 son alquilos inferiores, pueden enla-
zarse entre sí directamente para formar un radical
azacíclico de 5 ó 6 miembros con el nitrógeno al
cual están unidos, como el radical pirrolidinilo o
20 piperidino, o pueden unirse a través de oxígeno o
nitrógeno para formar un radical heterocíclico de
6 miembros con el nitrógeno al cual están unidos,
para formar, por ejemplo, los radicales morfolino,
piperacínilo, 4-metilpiperacínilo y similares.
- 25 En algunos casos puede ser conveniente, poner es-



1 tos compuestos en forma de sales, empleando ácidos far
macéuticamente aceptables, como el clorhídrico, bromhí-
drico, forfórico, sulfúrico, maleico, tartárico, salicí-
lico, cítrico y similares, debiéndose considerar inclu-
5 das estas sales en este invento y en el ámbito de las
reivindicaciones.

Los compuestos de este invento exhiben propieda-
des diuréticas y/o saluréticas y, por lo tanto, encuen-
tran aplicación en el tratamiento de condiciones aso-
10 ciadas con retención excesiva de fluidos y/o excesiva
retención de sodio.

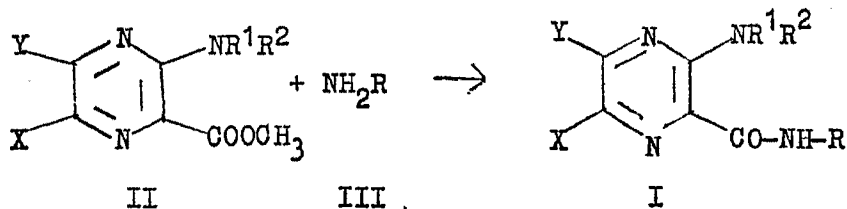
Los productos de este invento pueden adminis-
trarse al hombre o a animales en forma de píldoras, ta-
bletas, cápsulas, elixires, preparados inyectables y
15 similares y pueden comprender uno o varios de los com-
puestos de este invento como único ingrediente activo
esencial de la formulación farmacéutica, o el nuevo
compuesto(s) puede combinarse en formulaciones farma-
céuticas con otros agentes terapéuticos. Los compues-
20 tos de este invento se administran, de preferencia,
en el intervalo de dosificación comprendido entre unos
5 mg/día y 750 mg/día o a dosis ligeramente superiores
o inferiores, a criterio del médico, preferiblemente
en cantidades subdivididas de 2 a 4 veces, para un ré-
25 gimen diario.

1 Los compuestos de este invento pueden prepararse por varios procedimientos, uno de los cuales puede ser más indicado que los otros para preparar un compuesto determinado. En la descripción de los procedimientos que siguen, los radicales X, Y, R, R¹ y R² tienen el significado anteriormente definido.

Un procedimiento generalmente útil puede ser representado como sigue:

METODO A

10



15 donde X, Y, R, R¹ y R² tienen el significado antes definido.

El método de síntesis A implica la reacción de un éster del ácido pirazinoico, del tipo ilustrado por el Compuesto II, con una amina, del tipo ilustrado por el Compuesto III. El éster metílico se presenta en este caso solo con propósito ilustrativo, ya que el éster puede ser también el de otros alcoholes, especialmente, de alcoholes alifáticos inferiores.

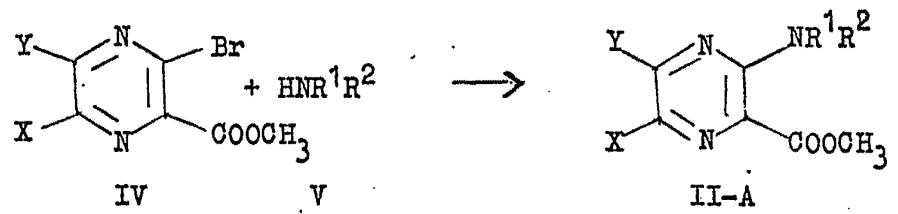
La reacción se lleva a cabo mezclando el éster y la amina y dejando la mezcla para reaccionar a temperatura

3413



1 ambiente, o calentando a temperaturas de hasta 100°C,
desde 10 minutos hasta 4 horas, o más. Puede añadirse
un disolvente tal como un alcanol, por ejemplo, meta-
nol, o puede añadirse un exceso de amina para que ac-
túe de disolvente. El producto de reacción que intere-
5 sa se recupera habitualmente por dilución con agua y
posterior enfriamiento, si es necesario, para precipi-
tar el producto, el cual puede purificarse por recris-
talización en un disolvente adecuado.

10 Los compuestos II, 3-NR¹R²-pirazinoato de al-
quilo, excepto aquéllos en los que R² es un grupo aci-
lo, que se usan como compuestos intermedios en el Mé-
todo A, se preparan fácilmente por reacción del 3-bro-
mopirazinoato de alquilo con la amina seleccionada, de
15 acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

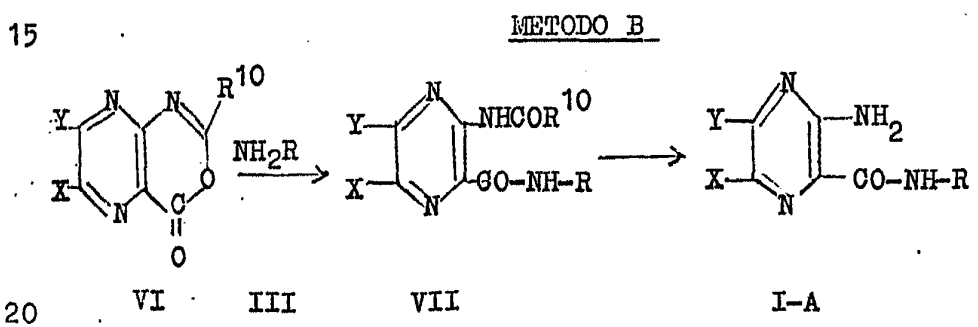


20 La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o
con calentamiento suave y, preferentemente, en presen-
cia de un alcanol.

Los 3-bromopirazinoatos de alquilo IV, que se
requieren en la preparación anterior, pueden preparar-
se a partir del correspondiente 3-aminopirazinoato de
25

1 alquilo, añadiendo con agitación una solución acuosa
 de un nitrito alcalino sobre una suspensión del 3-ami-
 nopirazinoato de alquilo en una solución de bromo, áci-
 do bromhídrico y ácido acético, a una temperatura en-
 5 tre 0°-10°C. Se continúa la agitación a una temperatu-
 ra inferior a 0°C durante 1/2-2 horas, después de lo
 cual el exceso de bromo se destruye adecuadamente, me-
 diante adición de un bisulfito alcalino. El producto
 se recupera, corrientemente por filtración y se purifi-
 ca por recristalización.

Un segundo método para preparar las pirazinami-
 das de este invento, en especial aquéllas que tienen
 un sustituyente 3-acilamino, puede representarse del
 siguiente modo:



donde X, Y y R tienen el significado antes definido,
 y R¹⁰ es hidrógeno, alquilo o aralquilo.

La reacción de la 4H-pirazino-2,3-dihidro-1,3-oxa-
 cin-4-ona (Compuesto VI) y NH₂R (Compuesto III) se
 25 lleva a cabo corrientemente con cantidades equimole-

341317



1 culares de los reactivos, con o sin disolvente. Pre-
feriblemente el disolvente es agua, o un disolvente
orgánico, tal como alcohol o piridina. La reacción
para formar el derivado 3-acilamino puede tener lugar
5 a la temperatura ambiente, o puede requerir la aplica-
ción de calor. La reacción es completa, habitualmente,
en menos de 30 minutos, aunque puede continuarse por
1-3 horas. El producto, corrientemente, cristaliza en
la mezcla de reacción y puede purificarse luego por
10 recristalización.

Las 3-acetamidopirazinamidas (Compuesto VII)
pueden dar, por hidrólisis, las correspondientes 3-ami-
nopirazinamidas (Compuesto I-A), por calentamiento con
una solución acuosa diluída de un ácido, como el clor-
15 hídrico, metanosulfónico y similares.

EJEMPLO 1

N-(2-Morfolinoetil)-3-amino-6-bromopirazinamida

Se disuelve 3-amino-6-bromopirazinoato de meti-
lo (5,0 g, 0,022 moles) en 2-morfolinoetilamina (45 g,
20 0,35 moles). Esta solución se calienta en baño de va-
por, durante 15 minutos, y luego se vierte sobre agua
(150 ml) y se enfría a 0-5°C. El sólido amarillo que
precipita se recristaliza en metanol. La N-(2-morfoli-
no-etil)-3-amino-6-bromopirazinamida pura es un sólido
25 amarillo claro, p.f. 142-144°C. El rendimiento de



1 N-(2-morfolinoetil)-3-amino-6-bromopirazinamida es de 4,8 g (68 %).

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{16}BrN_5O_2$:

C, 40,01; H, 4,89; N, 21,21;

5 Encontrado: C, 40,41; H, 4,94; N, 21,14

EJEMPLO 2

N-[3-(4-Metil-1-piperazinil)propil]-3-amino-6-cloropirazinamida

Una mezcla de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo (3,76 g, 0,02 moles) y 3-(4-metil-1-piperazinil)propilamina (6 ml, 0,04 moles) se calienta durante 10 minutos en un baño de vapor. Se enfría luego la mezcla y se diluye con agua, para precipitar el producto, que se recristaliza en 2-propanol, dando 5,7 g de N-3-(4-metil-1-piperazinil)propil-3-amino-6-cloropirazinamida, p.f. 178-180,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{21}ClN_6O$:

C, 49,91; H, 6,77; N, 26,87;

Encontrado: C, 50,07; H, 6,85; N, 26,88

EJEMPLO 3

N-(2-Aminoetil)-3-amino-6-cloropirazinamida

Se agita durante 3 horas, a temperatura ambiente, una mezcla de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo (3,8 g, 0,02 moles), etilendiamina (4,8 g, 0,08 moles) y 25 ml de agua. Se recoge el producto sólido y

341317



2

1 se recristaliza dos veces en 2-propanol, dando 0,8 g
de N-(2-aminoetil)-3-amino-6-cloropirazinamida, p.f.
153-155°C.

Análisis: Calculado para $C_7H_{10}ClN_5O$:

5 C, 38,98; H, 4,67; N, 32,48;

Encontrado: C, 39,15; H, 4,68; N, 32,00

EJEMPLO 4

N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-cloropirazinamida

Se calienta durante 2 horas, en un baño de va-
por, una mezcla de 3-amino-6-cloropirazinoato de meti-
10 lo (3,8 g, 0,02 moles) y 2-dimetilaminoetilamina (6 ml).
Se enfría luego la mezcla y se diluye con agua para pre-
cipitar el producto, que se recristaliza en etanol-
agua, dando 3,2 g de N-(2-dimetilaminoetil)-3-amino-
15 cloropirazinamida, p.f. 94-96°C.

Análisis: Calculado para $C_9H_{14}ClN_5O$:

C, 44,35; H, 5,79; N, 28,74;

Encontrado: C, 44,11; H, 5,26; N, 28,68

EJEMPLO 5

20 1-Etil-2-(3,5-diamino-6-cloropirazinamidometil)pirro-
lidina

Reemplazando el 3-amino-6-cloropirazinoato de
metilo y la 2-dimetilaminoetilamina del Ejemplo 4, por
cantidades equimoleculares de 3,5-diamino-6-cloropira-
zinoato de metilo y 1-etil-2-aminometilpirrolidina, y
25



1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se obtiene
1-etil-2-(3,5-diamino-6-cloropirazinamidometil)pirro-
lidina.

EJEMPLO 6

5 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-cloropirazina-
mida

Se añade 2-metil-6-cloro-4H-pirazino[2,3-d]
[1,3]oxazin-4-ona (5,94 g, 0,03 moles) sobre una so-
lución de 2-dimetilaminoetilamina (3,96 g, 0,045 moles)
10 em 75 ml de agua. El producto precipita inmediatamente
de la solución inicial y se recristaliza en 2-propanol.
Se obtiene 5,0 g de N-(2-dimetilaminoetil)-3-acetamida-
6-cloropirazinamida, p.f. 142-144°C.

15 Análisis: Calculado para $C_{11}H_{16}ClN_5O_2$:
C, 46,23; H, 5,65; N, 24,51;

Encontrado: C, 46,60; H, 5,69; N, 24,52

EJEMPLO 7

N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-cloropirazinamida
Se suspende en agua (50 ml) N-(2-dimetilamino-
20 etil)-3-acetamido-6-cloropirazinamida (3,0 g) y se di-
suelve mediante adición de ácido metanosulfónico (3,0
g). La solución se calienta en un baño de vapor duran-
te 10 minutos, se enfría y se alcaliniza mediante adi-
ción de solución de hidróxido sódico al 10 %, dando
25 N-(2-dimetilaminoetil)-3-amino-6-cloropirazinamida,



1 p.f. 94-96°C.

Reemplazando la 2-metil-6-cloro-4H-pirazino-
[2,3-d][1,3]oxacin-4-ona, empleada en el Ejemplo 6,
por una cantidad equimolecular de las siguientes pi-
5 razinooxacinonas

Ejemplo N°

- | | |
|----|---|
| 8 | 2-Metil-6-bencilmercapto-4H-pirazino
[2,3-d][1,3]-oxacin-4-ona |
| 9 | 2-Metil-6-metilmercapto-4H-pirazino
[2,3-d][1,3]-oxacin-4-ona |
| 10 | 2-Metil-6-metilsulfonil-4H-pirazino [2,3-d]
[1,3]-oxacin-4-ona |
| 11 | 2-Metil-6-dimetilamino-4H-pirazino [2,3-d]
[1,3]-oxacin-4-ona |
| 12 | 2-Metil-6-metoxi-4H-pirazino [2,3-d][1,3]-
15 oxacin-4-ona |
| 13 | 2-Metil-6-piperidino-4H-pirazino [2,3-d]
[1,3]-oxacin-4-ona |
| 14 | 2-Metil-6-isopropilamino-4H-pirazino [2,3-d]
20 [1,3]-oxacin-4-ona |
| 15 | 2-Metil-6-bencilamino-4H-pirazino [2,3-d]
[1,3]-oxacin-4-ona |
| 16 | 2-Metil-6-bencilsulfonil-4H-pirazino [2,3-d]
[1,3]-oxacin-4-ona * |

25 * - preparado por oxidación del ácido



1 3-amino-6-bencilmercaptopirazinoico en
solución de hidróxido sódico al 2,5 %,
con una solución acuosa de permanganato
potásico y posterior reacción del pro-
5 ducto formado con anhídrido acético.

y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6,
se obtiene, respectivamente:

Ejemplo N°

- | | |
|----|---|
| 8 | N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-bencil- |
| 10 | mercaptopirazinamida |
| 9 | N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-metil- |
| | mercaptopirazinamida |
| 10 | N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-metil- |
| | sulfonilpirazinamida |
| 15 | 11 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-dime- |
| | tilaminopirazinamida |
| | 12 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-meto- |
| | xipirazinamida |
| | 13 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-pipe- |
| 20 | ridino-pirazinamida |
| | 14 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-iso- |
| | propilaminopirazinamida |
| | 15 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-bencil- |
| | aminopirazinamida |
| 25 | 16 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-bencil- |



2

1 sulfonilpirazinamida

La hidrólisis ácida de los compuestos 3-acetamido anteriores (Ejemplos 8 a 16), por el método descrito en el Ejemplo 7 para la N-(2-dimetilaminoetil)-3-acetamido-6-cloropirazinamida, da lugar a

5

Ejemplo N°

- 17 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-bencilmercaptopirazinamida
- 18 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-metilmercaptopirazinamida.
- 10
- 19 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-metilsulfonilpirazinamida
- 20 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-dimetilaminopirazinamida
- 15
- 21 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-metoxipirazinamida
- 22 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-piperidinopirazinamida
- 23 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-isopropilaminopirazinamida
- 20
- 24 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-bencilaminopirazinamida
- 25 N-(2-Dimetilaminoetil)-3-amino-6-bencilsulfonilpirazinamida

25

341317



1

EJEMPLO 26

N-(2-Dietilaminoetil)-3-amino-6-cloropirazinamida

Se añade sobre una solución de 3-amino-6-cloro-
 pirazinoato de metilo (9,35 g, 0,05 moles) en metanol
 seco (250 ml), 2-dietilaminoetilamina (11,6 g, 0,1 mol)
 y se elimina el disolvente por destilación a vacío. El
 residuo oleoso se cristaliza en éter de petróleo. El
 rendimiento de N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-6-cloro-
 pirazinamida es de 11,2 g (83 %), p.f. 58-60°C.

10

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{18}N_5OCl$:

C, 48,70; H, 6,68; N, 25,76;

Encontrado: C, 49,13; H, 6,43; N, 25,60.

15

Reemplazando el 6-cloro-3-aminopirazinoato de
 metilo empleado en el Ejemplo 26 por una cantidad equi-
 molecular de los siguientes ésteres:

Ejemplo N°

- 27 3-Amino-5-metilmercapto-6-cloropirazinoato
de metilo
- 28 3-Amino-5-hidroxi-6-cloropirazinoato de me-
tilo
- 29 3-Amino-5-mercapto-6-cloropirazinoato de me-
tilo
- 30 3-Amino-5-metilamino-6-cloropirazinoato de
metilo
- 25 31 3-Amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinoato



1	46	3-Amino-6-cicloexilpirazinoato de metilo
	47	3-Amino-5-fenilpirazinoato de metilo
	48	3-Amino-6-fenilpirazinoato de metilo
	49	3-Amino-6-p-clorofenilpirazinoato de metilo
5	50	3-Amino-5-furfurilamino-6-cloropirazinoato de metilo
	51	3-Metilamino-6-bromopirazinoato de metilo
	52	3-Piperidino-6-bromopirazinoato de metilo
	53	3-Dimetilamino-6-bromopirazinoato de metilo
10	54	3-(2-dimetilaminoetilamino)-6-bromopirazinoato de metilo
	55	3-Amino-5-propargilamino-6-cloropirazinoato de metilo
	56	3-Amino-5-etoxi-6-cloropirazinoato de metilo
15	57	3-Amino-5-p-cloroanilino-6-cloropirazinoato de metilo
	58	3-Amino-5-ciclopropilmetilamino-6-cloropirazinoato de metilo
20	59	3-Amino-5-p-metilbencilamino-6-cloropirazinoato de metilo
	60	3-Amino-5-p-clorobencilamino-6-cloropirazinoato de metilo
	61	3-Amino-5-o-fluobencilamino-6-cloropirazinoato de metilo
25		



- 1 62 3-Amino-5-fenetilamino-6-cloropirazinoato de metilo
- 63 3-Amino-5-(D-glucamino)-6-cloropirazinoato de metilo
- 5 64 3-Amino-5-(4-metil-1-piperazinil)-6-cloropirazinoato de metilo
- 65 3-Amino-5-(hexahidro-1-acepinil)-6-cloropirazinoato de metilo

10 y llevando a cabo la reacción, como se ha descrito en el Ejemplo 26 con dietilaminoetilamina, se obtiene, respectivamente:

Ejemplo Nº

- 27 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-metilmercapto-6-cloropirazinamida
- 15 28 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-hidroxi-6-cloropirazinamida
- 29 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-mercapto-6-cloropirazinamida
- 30 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-metilamino-6-cloropirazinamida
- 20 31 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamida
- 32 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-(1-metilhidracino)-6-cloropirazinamida
- 25 33 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-bencilami-



- 1 no-6-cloropirazinamida
- 34 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-pirrolidino-6-cloropirazinamida
- 35 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-alilamino-6-cloropirazinamida
- 5
- 36 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-(2-hidroxi-etilamino)-6-cloropirazinamida
- 37 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-anilino-6-cloropirazinamida
- 10
- 38 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-(2,2,2-trifluoretilamino)-6-cloropirazinamida
- 39 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-(N-metoxi-N-metilamino)-6-cloropirazinamida
- 40 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-(2-dimetilaminoetilamino)-6-cloropirazinamida
- 15
- 41 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-ciclopropilamino-6-cloropirazinamida
- 42 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-6-yodopirazinamida
- 20
- 43 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-6-metilpirazinamida
- 44 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-metilpirazinamida
- 45 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-cicloexilpirazinamida
- 25



- 1 . metilamino-6-cloropirazinamida
- 59 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-p-metilben-
cilamino-6-cloropirazinamida
- 60 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-p-cloroben-
5 cilamino-6-cloropirazinamida
- 61 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-o-fluobencil-
amino-6-cloropirazinamida
- 62 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-fenetilami-
no-6-cloropirazinamida
- 10 63 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-(D-glucami-
nometilamino)-6-cloropirazinamida
- 64 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-(4-metil-1-
piperizinil)-6-cloropirazinamida
- 65 N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-5-exahidro-1-
15 acepinil)6-cloropirazinamida.

EJEMPLO 66

1-Metil-2-(3,5-diamino-6-cloropirazinamidometil)pirro-
lidina

20 Reemplazando el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo y la 2-dimetilaminoetilamina, del Ejemplo 4, por cantidades equimoleculares de 3,5-diamino-6-cloropirazi-
noato de metilo y 1-metil-2-aminoetilpirrolidina, res-
pectivamente, y siguiendo el procedimiento descrito en
el Ejemplo 4, se obtiene 1-metil-2-(3,5-diamino-6-cloro-
25 pirazinamidometil)pirrolidina.

341317

2 JUN 1967



EJEMPLO 67

1-Etil-3-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)pirrolidina

Etapas A: Preparación de 1-etil-3-aminopirrolidina

Se coloca 1-etil-3-hidroxipirrolidina (44,19 g,
0,3837 moles) y cloroformo (390 cc) en un matraz de tres
bocas provisto de un refrigerante de reflujo, una entra
da de reactivos, un agitador magnético y un tubo de en
trada de gases. La mezcla se satura con ácido clorhídri
co gaseoso, a la vez que se agita y enfría en un baño
de hielo. Continuando la agitación y el enfriamiento en
el baño de hielo, se añade, gota a gota, cloruro de tío
nilo (69,1 g, 0,575 moles) a lo largo de unos 40 minu
tos. Se continúa la agitación y el enfriamiento durante
1 hora, se agita luego 4 horas a temperatura ambiente
y, por último, se calienta a reflujo otra hora. Se eli
mina el disolvente a presión reducida en un baño de agua
caliente y se obtiene una masa oscura semicristalina de
1-etil-3-cloropirrolidina. Una pequeña parte de este ma
terial se disuelve en alcohol etílico y se trata con
ácido pícrico en solución alcohólica. El picrato de 1-
etil-2-cloropirrolidina resultante se recrystaliza en
benceno hasta obtener un producto de p.f. constante
151,2°C, el cual, para su análisis, se seca en vacío so
bre pentóxido de fósforo, a 100°C, durante 2 horas.

25

341317



1

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{15}O_7N_4Cl$:

C, 39,73; H, 4,17; N, 15,45; Cl, 9,78;

Encontrado: C, 39,89; H, 4,29; N, 15,16; Cl, 10,05.

La masa oscura semicristalina restante se disuel
5 ve en NH_3 líquido (250 cc) en una vasija de vidrio, se
cierra y se calienta en autoclave a $100^\circ C$, durante 6 ho-
ras. Cuando el autoclave se ha enfriado, se evapora el
amoniaco y el residuo oleoso se disuelve en la menor can-
10 tidad posible de agua. La mezcla se extrae con cuatro
porciones de éter y los extractos reunidos se secan so-
bre hidróxido potásico sólido. El éter se evapora a pre-
sión reducida y el residuo se destila a $50^\circ C$ y 15 mm de
presión. Se obtiene una fracción de 43,81 g de peso.
V.P.C. indica un componente principal del 93 %, que es
15 1-etil-3-aminopirrolidina, y dos componentes menores
(6 % y 1 %). Se prepara un dipicrato de 1-etil-2-amino-
pirrolidina en alcohol etílico y se recristaliza repe-
tidamente en alcohol (80 %)-agua, p.f. 256° (desc.). Pa-
ra el análisis, se seca a $110^\circ C$ a vacío, sobre pentóxi-
20 do de fósforo, durante 2 horas.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{20}O_{14}N_8$:

C, 37,77; H, 3,52; N, 19,58;

Encontrado: C, 37,42; H, 3,89; N, 19,36.

25

341317



1 Etapa B: Preparación de 1-etil-3-(3,5-diamino-6-cloro-
pirazinamido)pirrolidina

Reemplazando el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo y la 2-dimetilaminoetilamina del Ejemplo 4, por
5 cantidades equimoleculares de 3,5-diamino-6-cloropirazinoato de metilo y 1-etil-3-aminopirrolidina, respectivamente, y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, se obtiene 1-etil-3-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)pirrolidina.

10

EJEMPLO 68

1-Etil-2-(3-amino-5-trifluormetilpirazinamidometil)-pi-
rrolidina

Etapa A: Preparación de 3-amino-5-trifluormetilpirazina-
mida y 3-amino-6-trifluormetilpirazinamida

15

Se calienta, con agitación, a 100°C durante 20 minutos, una mezcla de 1,1,1-trifluor-3,3-dibromoacetona (97,8 g, 0,363 moles), acetato sódico trihidratado (98,6 g, 0,725 moles) y 300 ml de agua. Después de 5 minutos a 100°C, la solución se enfría rápidamente a 0°C

20

y se vierte sobre una solución de dihidrocloruro de aminomalonamidamina (68,5 g, 0,363 moles) en 720 ml de agua a 0°C. Se ajusta el pH a 8-9, mediante la adición de unos 140 ml de solución concentrada de hidróxido amónico y se mantiene a este pH durante la reacción, mediante

25

adición de pequeñas cantidades de base. La mezcla se



1 agita 20 horas a 25°C. El precipitado verde que se forma se separa y se extrae con dos porciones de 200 ml de acetoniitrilo hirviendo. Los extractos reunidos se evaporan a vacío y el residuo sólido de color pardo se recristaliza en ácido acético, dando 20 g (27 %) de cristales amarillos de 3-amino-5-trifluormetilpirazinamida, p.f. 193-195°C. Una muestra de este producto, recristalizada en ácido acético, funde a 195-196°C.

Análisis: Calculado para $C_6H_5F_3N_4O$:

10 C, 34,96; H, 2,44; F, 27,65; N, 27,18;

Encontrado: C, 35,39; H, 2,71; F, 27,53; N, 27,19

Las aguas madres de ácido acético de recristalización de la 3-amino-5-trifluormetilpirazinamida se diluyen con agua, precipitándose 7,1 g de un sólido amarillo claro, p.f. 211-214°C. Por recristalización en solución acuosa de ácido acético, se obtiene 3-amino-6-trifluormetilpirazinamida, p.f. 220-221°C.

Análisis: Calculado para $C_6H_5F_3N_4O$:

C, 34,96; H, 2,44; F, 27,65; N, 27,18;

20 Encontrado: C, 35,26; H, 2,75; F, 27,24; N, 26,89.

Etapa B: Preparación de ácido 3-amino-5-trifluormetilpirazinoico

Se calienta durante 10 minutos, en baño de vapor, una mezcla de 3-amino-5-trifluormetilpirazinamida (18,5 g, 0,09 moles) y solución de hidróxido sódico al

2



1 5 % (740 ml). La solución resultante se enfría y se acidula hasta viraje del Rojo Congo con ácido clorhídrico, precipitando 17,8 g (95 %) de ácido 3-amino-5-trifluormetilpirazinoico, p.f. 185-186°C (desc.).

5 Análisis: Calculado para $C_6H_4F_3N_3O_2$:

C, 34,79; H, 1,95; N, 20,29;

Encontrado: C, 35,10; H, 1,95; N, 20,23.

Etapa C: Preparación de 3-amino-5-trifluormetilpirazinoato de metilo

10 Se agita a 25°C durante 19 horas, ácido 3-amino-5-trifluormetilpirazinoico (20,7 g, 0,1 mol) con una solución de cloruro de hidrógeno (300 g) en metanol (1 litro). La solución resultante se concentra por destilación a vacío hasta un volumen de unos 200 ml, y luego se vierte sobre agua (750 ml). La solución acuosa se alcaliniza, por adición de bicarbonato sódico sólido, y el éster precipitado se recoge y se recristaliza en metanol, dando un rendimiento del 97 % de 3-amino-5-trifluormetilpirazinoato de metilo, p.f. 195,5-196,5°C.

20 Análisis: Calculado para $C_7H_6F_3N_3O_2$:

C, 38,02; H, 2,73; N, 19,00; F, 25,77;

Encontrado: C, 38,20; H, 2,64; N, 18,91; F, 25,84.

Etapa D: Preparación de 1-etil-2-(3-amino-5-trifluormetilpirazinamidometil)pirrolidina

25 Sustituyendo el 3-amino-6-cloropirazinoato de



1 metilo y la 2-dimetilaminoetilamina del Ejemplo 4, por
cantidades equimoleculares de 3-amino-5-trifluormetil-
pirazinoato de metilo y 1-etil-2-aminoetilpirrolidina,
y llevando a cabo la reacción como se ha descrito en el
5 Ejemplo 4, se obtiene 1-etil-2-(3-amino-5-trifluormetil-
pirazinamidometil)pirrolidina.

EJEMPLO 69

1-Etil-2-(3-amino-6-trifluormetilpirazinamidometil)pirro-
lidina

10 Etapa A: Preparación de 3-amino-6-trifluormetilpirazino-
to de etilo

Se trata de una sola vez, con agitación, una solu-
ción fría de fluoborato de trietiloxonio (20,0 g, 0,105
moles) en cloruro de etileno (350 ml), con una solución
15 caliente de 3-amino-6-trifluormetilpirazinamida del Ejem-
plo 68, Etapa A, (2,0 g, 0,0097 moles) en cloruro de eti-
leno (350 ml). Después de dejar reposar durante 3 horas
a la temperatura ambiente, se destila el cloruro de eti-
leno a temperatura ambiente y el producto oleoso resultan
20 te se trata con carbonato potásico 5 N (40 ml). Transcu-
rridos 3 minutos, se añade agua (50 ml) y se extrae el
imino éter intermedio con éter dietílico (3 x 100 ml), se
lava con solución diluída de carbonato potásico y con
agua, y luego se extrae con ácido sulfúrico 1 N (100 ml).
25 Después de dejar reposar 3 horas se extrae el producto

341317

2 JUN 1967



1 con éter dietílico, se seca sobre sulfato magnésico y se
destila a presión reducida, dando 250 mg de 3-amino-6-
trifluormetilpirazinoato de etilo, que funde, después de
dos recristalizaciones en hexano (5 ml), a 91,5-93,5°C.

5 Análisis: Calculado para $C_8H_8F_3N_3O_2$:

C, 40,86; H, 3,43; N, 17,87;

Encontrado: C, 41,51; H, 3,87; N, 17,45.

Etapa B: Preparación de 1-etil-2-(3-amino-6-trifluorme-
tilpirazinamidometil)pirrolidina

10 Sustituyendo el 3-amino-6-cloropirazinoato de me-
tilo y la 2-dimetilaminoetilamina del Ejemplo 4, por can-
tidades equimoleculares de 3-amino-6-trifluormetilpirazi-
noato de etilo y 1-etil-2-aminometilpirrolidina y llevan-
do a cabo la reacción como se describe en el Ejemplo 4,
15 se obtiene 1-etil-2-(3-amino-6-trifluormetilpirazinamido-
metil)pirrolidina.

EJEMPLO 70

N-(2-metilaminoetil)-3-bencilamino-6-cloropirazinamida

Etapa A: Preparación de 3-bencilamino-6-cloropirazino-
20 to de metilo

Se añade, con agitación, bencilamina (2,1 g, 0,02
moles) sobre una solución de 3-bromo-6-cloropirazinoato
de metilo (2,5 g, 0,01 moles) en sulfóxido de dimetilo
(20 ml). La mezcla de reacción se deja en reposo a tem-
25 peratura ambiente durante 2 horas y luego se vierte so-

341317



1 bre agua (100 ml), de donde se separa un precipitado, que se recoge por filtración y se seca, dando 2,6 g (94 %) de 3-bencilamino-6-cloropirazinoato de metilo, p.f. 135-139°C.

5 Etapa B: Preparación de N-(2-metilaminoetil)-3-bencil-amino-6-cloropirazinamida

Sustituyendo el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo y la 2-dimetilaminoetilamina del Ejemplo 4, por cantidades equimoleculares de 3-bencilamino-6-cloropirazinoato de metilo y 2-metilaminoetilamina, respectivamente, y siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, se obtiene N-(2-metilaminoetil)-3-bencilamino-6-cloropirazinamida.

EJEMPLO 71

15 N-2-(1-pirrolidinil)etil -3-p-clorobencilamino-6-cloropirazinamida

Etapa A: Preparación de 3-p-clorobencilamino-6-cloropirazinoato de metilo

Se añade, con agitación, p-clorobencilamina (2,8 g, 0,02 moles) sobre una solución de 3-bromo-6-cloropirazinoato de metilo (2,5 g, 0,01 moles) en sulfóxido de dimetilo (25 ml). La mezcla de reacción se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se vierte sobre agua (100 ml). El precipitado que se forma se recoge por filtración y se seca, dando 2,1 g (67 %) de 3-p-



1 clorobencilamino-6-cloropirazinoato de metilo, p.f. 150-
152°C. Después de recrystalizar en etanol, el producto
funde a 152-154°C.

5 Etapa B: Preparación de N- 2-(1-pirrolidinil)etil -3-
p-clorobencilamino-6-cloropirazinamida

Sustituyendo el 3-amino-6-cloropirazinoato de me-
tilo y la 2-dimetilaminoetilamina del Ejemplo 4, por can-
tidades equimoleculares de 3-p-clorobencilamino-6-cloro-
pirazinoato de metilo y 2(1-pirrolidinil)etilamina, res-
pectivamente, y siguiendo luego prácticamente el mismo
10 procedimiento descrito en el Ejemplo 4, se obtiene N-
2-(1-pirrolidinil)etil -3-p-clorobencilamino-6-cloro-
pirazinamida.

EJEMPLO 72

15 N-(2-piperidinoetil)-3-p-metoxibencilamino-6-cloropira-
zinamida

Etapa A: Preparación de 3-p-metoxibencilamino-6-cloro-
pirazinoato de metilo

Se añade, con agitación, p-metoxibencilamina
20 (2,74 g, 0,02 moles) sobre una solución de 3-bromo-6-
cloropirazinoato de metilo (2,5 g, 0,01 moles) en sul-
fóxido de dimetilo (20 ml). La mezcla de reacción se de-
ja en reposo a temperatura ambiente durante 2,5 horas y
luego se vierte sobre agua (100 ml). El precipitado que
25 se forma se separa por filtración y se seca, dando 3,0 g

341317



1 (100 %) de 3-p-metoxibencilamino-6-cloropiranzinato de metilo, p.f. 100-105°C. Después de cristalizar en etanol, el producto funde a 105-106°C.

5 Etapa B: Preparación de N-(2-piperidinoetil)-3-p-metoxibencilamino-6-cloropirazinamida

Sustituyendo el 3-amino-6-cloropirazinato de metilo y la 2-dimetilaminoetilamina del Ejemplo 4, por cantidades equimoleculares de 3-p-metoxibencilamino-6-cloropirazinato de metilo y 2-(1-piperidil)etilamina, respectivamente, y siguiendo luego prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, se obtiene N-(2-piperidino)etil-3-p-metoxibencilamino-6-cloropirazinamida.

EJEMPLO 73

15 N-(2-dietilaminoetil)-3-(2-furfurilamino)-6-cloropirazinamida

Etapa A: Preparación de 3-(2-furfurilamino)-6-cloropirazinato de metilo

Se añade, con agitación, furfurilamina (1,94 g, 0,02 moles) sobre una solución de 3-bromo-6-cloropirazinato de metilo en sulfóxido de dimetilo (20 ml). La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 20 horas, y se vierte luego sobre agua (100 ml). El precipitado que se forma se separa por filtración y se seca. Después de recrystalizar en etanol, se obtienen

341317



1 1,6 g de 3-(2-furfurilamino)-6-cloropirazinoato de metilo, p.f. 109-111°C.

Etapa B: Preparación de N-(2-dietilaminoetil)-3-(2-furfurilamino)-6-cloropirazinamida

5 Sustituyendo el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo y la 2-dimetilaminoetilamina del Ejemplo 4, por cantidades equimoleculares de 3-(2-furfurilamino)-6-cloropirazinoato de metilo y 2-dietilaminoetilamina, respectivamente, y siguiendo luego prácticamente el mismo
10 método descrito en el Ejemplo 4, se obtiene N-(2-dietilaminoetil)-3-(2-furfurilamino)-6-cloropirazinamida.

EJEMPLO 74

N-2-(octahidro-1-azocinil)etil-3-(2-metoxietilamino)-5-etilamino-6-cloropirazinamida

15 Etapa A: Preparación de 3-bromo-5-etilamino-6-cloropirazinoato de metilo

Se añade, con agitación, una solución de bromo (17 ml) en ácido acético (30 ml) sobre una suspensión de 3-amino-5-etilamino-6-cloropirazinoato de metilo (23,0 g, 0,10 moles) en una mezcla de ácido bromhídrico al 48 %
20 (130 ml) y ácido acético (230 ml), mantenida a 0-5°C en un baño de hielo. A continuación se añade, lentamente, una solución de nitrito sódico (19,5 g, 0,28 moles) en agua (35 ml) y se sigue agitando la mezcla de reacción
25 durante 1,5 horas a 5-10°C. El exceso de bromo se des-



1 truye añadiendo solución de bisulfito sódico (52 g)
en agua (170 ml). El precipitado que se forma se reco-
ge y se seca, dando 17,8 g (60 %) de 3-bromo-5-etilami-
no-6-cloropirazinoato de metilo, p.f. 157-160°C. Des-
5 pués de recristalización en benceno, el producto funde
a 160-162°C.

Etapa B: Preparación de 3-(2-metoxietilamino)-5-etilami-
no-6-cloropirazinoato de metilo

Se añade, con agitación, metoxietilamina (9,1 g,
10 0,12 moles) sobre una solución de 3-bromo-5-etilamino-
6-cloropirazinoato de metilo (15 g, 0,051 moles). La mez-
cla de reacción se calienta en baño de vapor durante 2
horas y luego se vierte sobre agua (200 ml). El precipi-
tado que se forma se recupera por filtración y se seca,
15 dando 11,0 g (78 %) de 3-(2-metoxietilamino)-5-etilamino-
6-cloropirazinoato de metilo, p.f. 80-83°C. Después de
cristalizar en hexano, el producto funde a 89-90°C.

Etapa C: Preparación de N-2-(octahidro-1-azocinil)etil-
-3(2-metoxietilamino)-5-etilamino-6-cloropira-
20 zinamida

Sustituyendo el 3-amino-6-cloropirazinoato de me-
tilo y la 2-dimetilaminoetilamina del Ejemplo 4, por can-
tidades equimoleculares de 3-(2-metoxietilamino)-5-etil-
amino-6-cloropirazinoato de metilo y 2-(octahidro-1-azo-
25 cinil)etilamina, respectivamente, y siguiendo luego prác



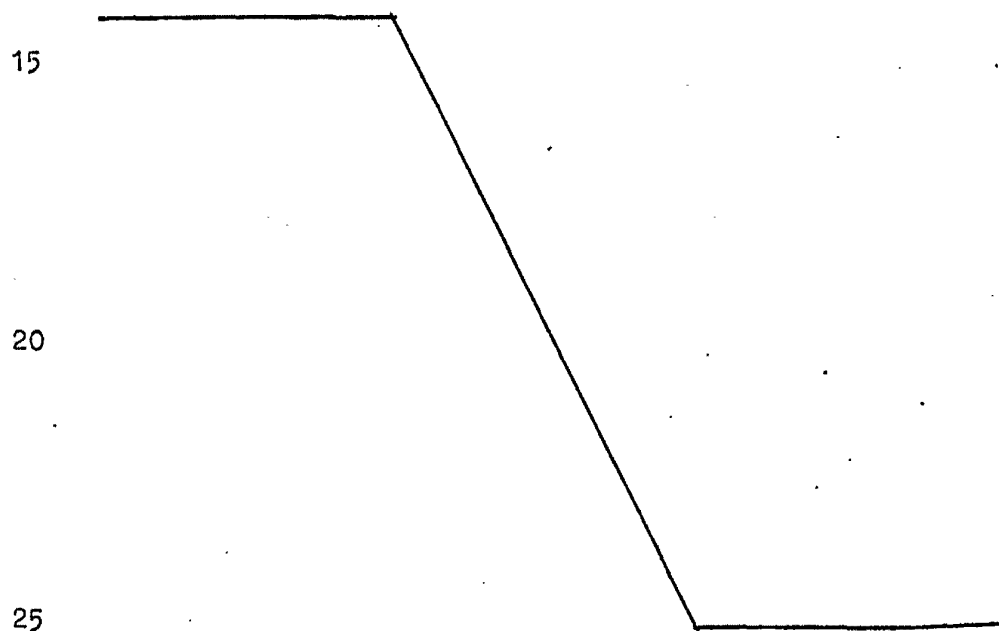
1 ticamente, el mismo procedimiento descrito en el Ejem-
plo 4, se obtiene N- 2-(octahidro-1-azocinil)etil -3-
(2-metoxietilamino)-5-etilamino-6-cloropirazinamida.

EJEMPLO 75

5 N-(4-piridilmetil)-3-amino-6-cloropirazinamida

Sustituyendo la 2-dimetilaminoetilamina del Ejem-
plo 4, por una cantidad equimolecular de (4-piridilme-
til)amina y siguiendo luego prácticamente el mismo pro-
cedimiento descrito en el Ejemplo 4, se obtiene N-(4-
10 piridilmetil)-3-amino-6-cloropirazinamida, p.f. 157,5-
159,5°C.

En resúmen, la Patente de Invención que se so-
licita, recaerá sobre las siguientes:

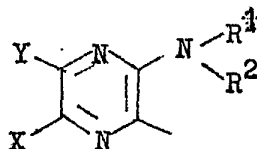


341317

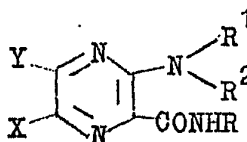


- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparacion de compues-
tos de pirazinamida, caracterizado porque consiste en ha-
cer reaccionar un 3-aminopirazinoato de alquilo de estruc-
tura:



con una amina de estructura H_2NR , para formar un pro-
ducto de estructura



donde en cada una de las estructuras precedentes

15 X se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno,
cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, alquilo infe-
rior, cicloalquilo inferior, fenilo, clorofenilo,
bromofenilo, fenilalquilo inferior, alquiltio in-
ferior, fenilalquiltio inferior, alquilsulfonilo
20 inferior, fenilalquilsulfonilo inferior, alcoxi in-
ferior, alquilamino inferior, dialquilamino infe-
rior, fenilalquilamino inferior, piperidino y pi-
rrolidino;

25 Y se selecciona entre el grupo formado por hidróge-
no, hidroxilo, mercapto, alcoxilo inferior, alquil-



1 tio inferior, alquilo inferior, trifluormetilo, ci-
 cloalquilo inferior, fenilo, pirrolidinilo, hexahi-
 dro-1-acepinilo, 4-alquilo(inferior)-1-piperacinilo,
 y $-NR^5R^6$, donde R^6 se selecciona entre hidrógeno o
5 un alquilo inferior y R^5 se selecciona entre hidró-
 geno, amino, alcoxilo inferior, fenilo, halofenilo,
 alquilo inferior, alquilo inferior no saturado; ci-
 cloalquilo inferior (cicloalquil-alquilo)inferior,
 hidroxialquilo inferior, haloalquilo inferior, (di-
10 alquilaminoalquilo)inferior, fenilalquilo inferior,
 halofenilalquilo inferior, alquilfenalquilo infe-
 rior y furilalquilo inferior;

 R se selecciona entre el grupo formado por aminoetilo,
 alquilaminoetilo inferior, di-(alquil(inferior))-ami-
15 noetilo, morfolinoetilo, pirrolidiniletilo, piperi-
 dinoetilo, hexahidro-1-acepiniletilo, octahidro-1-
 azociniletilo, 4-(alquilo inferior)-1-piperacinil-
 propilo, piridilmetilo, 1-(alquilo inferior)-2-pirro-
 lidinilmetilo, y 1-(alquilo inferior)-3-pirrolidini-
20 lo;

R^1 se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno,
 alquilo inferior (alcoxialquilo)inferior, (dialquil-
 aminoalquilo)inferior, furilalquilo inferior, fenil-
25 alquilo inferior, halofenilalquilo inferior, (alquil-

341317



1 fenil)alquilo inferior, (alcoxi-fenil)alquilo infe-
rior, alcanoflo inferior, y fenil-alcanoflo inferior;
Y si R¹ y R² son alquilo pueden enlazarse entre si pa-
ra formar un anillo de 6 miembros con el átomo de ni-
5 trógeno al cual están unidos; y

Alc es un alquilo inferior.

2. Un procedimiento, según la Reivindicación 1,
en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de
un disolvente seleccionado entre el reactivo amina en
10 exceso y un alcohol inferior.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en
el cual los reactivos empleados son 3-amino-6-cloropira-
zinoato de alquilo y 2-(di-alquilamino inferior)etilami-
na para dar N- 2-(di-alquilamino inferior)etil -3-amino-
15 6-cloropirazinamida.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el cual los reactivos empleados son 3,5-diamino-6-
cloropirazinoato de alquilo y 2-(di-alquilamino inferior)-
etilamina para dar N- 2-(di-alquilamino inferior)etil -
20 3,5-diamino-6-cloropirazinamida.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
DE PIRAZINAMIDA".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la

341317



1 presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y
cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Junio de 1.967

5 BERNARDO UNGRIA.
P.P.

10

15

20

25

341317